

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-218582
(43)Date of publication of application : 29.09.1986

(51)Int.Cl.

C07D307/80
C07D307/84
// A61K 31/34

(21)Application number : 60-059093
(22)Date of filing : 23.03.1985

(71)Applicant : KAKEN PHARMACEUT CO LTD
(72)Inventor : NAKANO JUN
NAGAHARA MICHIKO
HAYASHIDA MITSUO
SUZUKI YUJI
MARUYAMA YOICHI
HORI TOSHIMITSU
SAKAI AKIRA

(54) BENZOFURAN DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF, AND HYPOTENSOR CONTAINING SAID DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

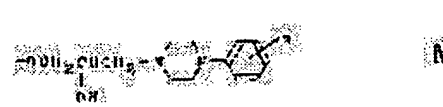
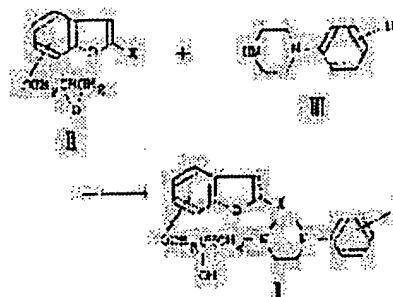
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (X is acetyl or lower alkoxy carbonyl; R is lower alkoxy or lower alkyl substituted arbitrarily to o-, m- or p-position relative to piperazinyl; the group of formula IV is substituted arbitrarily to 4W7-position of benzofuran ring) or its salt.

EXAMPLE: 2-Acetyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methylphenyl)piperazinyl]-p-propoxy] benzofuran.

USE: Effective as a hypotensor, a remedy for stenocardia, an agent for improving peripheral circulation and an agent for improving cerebral circulation. It has decreased side effects, strong β -adrenalin blocking action and Ca-antagonistic action.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced, e.g. by reacting a 2,3-epoxypropoxybenzofuran derivative of formula II (some of which are novel) with an N-phenylpiperazine derivative of formula III or its salt in an organic solvent such as dioxane at room temperature W 100° C for 15minW10hr.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-218582

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)9月29日

C 07 D 307/80

6640-4C

307/84

6640-4C

// A 61 K 31/34

A B U

審査請求 未請求 発明の数 6 (全9頁)

⑭ 発明の名称 ベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤

⑮ 特 願 昭60-59093

⑯ 出 願 昭60(1985)3月23日

⑰ 発 明 者	中 野 潤	守山市勝部町1180番地の5
⑰ 発 明 者	永 原 美 智 子	滋賀県野洲郡野洲町大字永原591番地
⑰ 発 明 者	林 田 三 生	草津市西大路町10
⑰ 発 明 者	鈴 木 雄 二	大津市美空町1番地の1
⑰ 発 明 者	丸 山 洋 一	滋賀県野洲郡野洲町大字永原1157番地の19
⑰ 発 明 者	堀 敏 光	大津市大萱1丁目4番18号
⑰ 発 明 者	柴 井 明	大津市大將軍3丁目565番地の14
⑰ 出 願 人	科 研 製 薬 株 式 会 社	東京都文京区本駒込2-28-8
⑰ 代 理 人	弁 理 士 朝 日 奈 宗 太	外1名

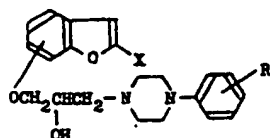
明 細 書

1 発明の名称

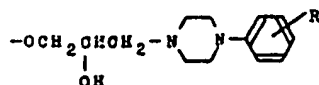
ベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤

2 特許請求の範囲

1 一般式 (I) :



(式中、X はアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、R は低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、R はピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



基はベンゾ

フラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している) で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル) プロボキシベンゾフラン誘導体またはその塩。

2 前記一般式 (I) において、X がアセチル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

3 2-アセチル -5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル) ピペラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。

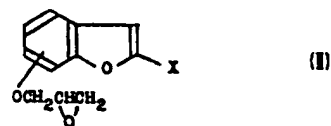
4 前記一般式 (I) において、X が低級アルコキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

5 2-エトキシカルボニル -5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第4項記載の誘導体またはその塩。

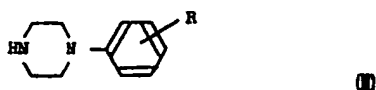
6 2-エトキシカルボニル -5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル) ピペラジニル]

アロポキシ)ベンゾフランである特許請求の
範囲第4項記載の誘導体またはその塩。

7 一般式(I) :

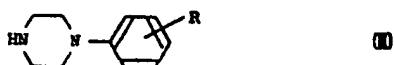


(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、2,3-エポキシプロポキシ基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体と一般式(I) :

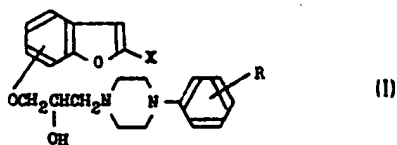


(式中、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の

5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される3-クロル-2-ヒドロキシプロポキシベンゾフラン誘導体と一般式(I) :

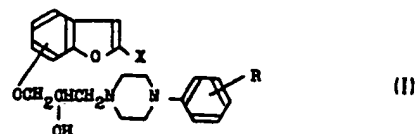


(式中、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、ピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換している)で示されるN-フェニルピペラジン誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式(I) :



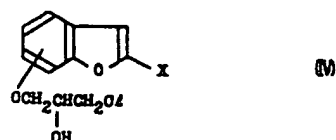
(式中、XおよびRは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)

位置に置換している)で示されるN-フェニルピペラジン誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式(I) :



(式中、XおよびRは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)-プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

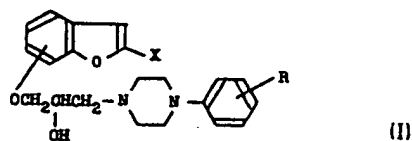
8 一般式(II) :



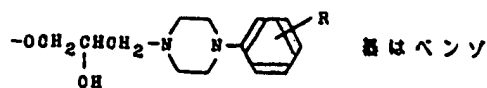
(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、3-クロル-2-ヒドロキシプロポキシ基はベンゾフラン環の4位、

-プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

9 一般式(II) :



(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



フラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒド

ロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンゾフラン誘導体またはその塩を有効成分とする降圧剤。

3 発明の詳細な説明

〔発明の技術分野〕

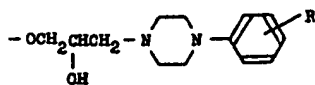
本発明は文献未記載の新規な2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤に関する。

〔従来技術〕

ベンゾフラン環を有する循環器用医薬の開発はすでに種々行なわれている。しかしながら、β遮断作用のみならずα遮断作用、Ca拮抗作用など複数の薬理作用を有し、かつ副作用の低減された降圧剤は未だかつてえられていない。

〔発明の目的〕

本発明者らは交感神経系受容体レベルでの拮抗薬に注目し、鋭意研究を重ねた結果、強力なα-アドレナリン遮断作用およびCa拮抗作用を



基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンゾフラン誘導体またはその塩、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤を提供する。

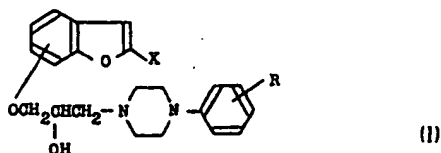
〔発明の実施態様〕

本発明において、上記“低級”の語は炭素数1ないし3の直鎖状または分枝鎖状の炭素鎖を意味する。したがってRが低級アルキル基であるばあい、Rはメチル基、エチル基、n-プロピル基またはイソプロピル基であり、とくに好ましくはメチル基である。またRが低級アルコキシ基であるばあい、Rはメトキシ基、エトキシ基、n-プロボキシ基またはイソプロボキシ基であり、とくに好ましくはメトキシ基である。

有し、かつ副作用のより低減された新規化合物である2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンゾフラン誘導体を見出し、本発明を完成した。

〔発明の構成〕

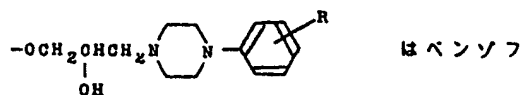
すなわち、本発明は一般式(I)：



(式中、Xはアセチル基または低級アルコキシカルボニル基であり、Rは低級アルコキシ基または低級アルキル基であって、Rはピペラジニル基に対して0-位(オルト位、以下同様)、2-位(メタ位、以下同様)または4-位(パラ位、以下同様)の任意の位置に置換し、

またRはピペラジニル基に対して0-位、2-位および4-位のいずれの位置に置換していてもよいが、とくに0-位に置換しているものが好ましい。

ベンゾフラン環に結合している置換基



ラン環の4位、5位、6位および7位のいずれの位置に置換していてもよいが、とくに5位または7位に置換しているものが好ましい。

置換基Xとしては、アセチル基および低級アルコキシカルボニル基などがあげられる。

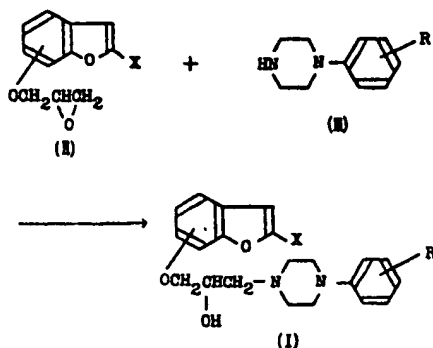
一般式(I)で示される本発明の2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンゾフラン誘導体の塩は医薬として許容しうる塩酸または有機酸の塩であり、たとえば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、酒石酸

塩、クエン酸塩、乳酸塩などがあげられる。

さらに本発明の2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンゾフラン誘導体は1個の不斉炭素原子を有するので、本発明の化合物は各光学活性体および各光学活性体の混合物のすべてを包含する。

本発明の化合物(I)はつぎに示す第1および第2の方法によって製造される。

(第1方法)

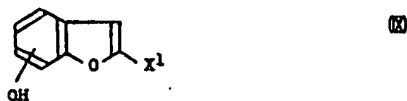


(式中、XおよびRは前記と同じ)

たとえば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。

前記第1方法の反応において出発原料として用いられる2,3-エポキシプロボキシベンゾフラン誘導体(II)はXが低級アルコキシカルボニル基であるばあいには、文献未記載の新規化合物である(Xがアセチル基のばあい：特公昭第50-20063号明細書を参照)。

新規な2,3-エポキシプロボキシベンゾフラン誘導体(II)は一般式(II)：



(式中、X¹はアセチル基または低級アルコキシカルボニル基である)で示されるヒドロキシベンゾフラン誘導体(II)とエピクロルヒドリンとを要すれば適宜の触媒(たとえば塩酸ピペリジン、ピペリジン、三弗化硼素など)の存在下に加熱還流することによりえられる。

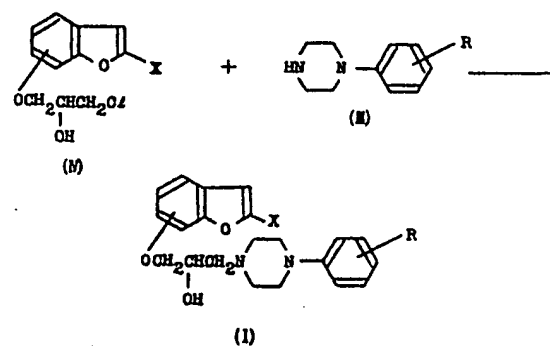
本法は、2,3-エポキシプロボキシベンゾフラン誘導体(II)にN-フェニルピペラジン誘導体(III)またはその塩を付加させることを特徴とする目的化合物(I)の製法である。

前記反応は通常有機溶媒中で化合物(II)に対し、等モル量ないし1.5倍モル量の化合物(III)を作用させることにより行なわれる。前記反応において化合物(III)を酸付加塩の形で使用するばあいは、等モル量ないし1.5倍モル量の塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどと反応系に加える。用いる有機溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常室温〜100℃程度の温度で15分〜10時間程度反応させればよい。

目的化合物(I)の単離、精製は通常の手段、

(第2方法)



(式中、XおよびRは前記と同じ)

本法は、3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロボキシベンゾフラン誘導体(IV)とN-フェニルピペラジン誘導体(III)またはその塩とを縮合させることを特徴とする目的化合物(I)の製法である。

前記反応は通常有機溶媒中で化合物(IV)に対し、等モル量ないし1.5倍モル量の化合物(III)を作用させることにより行なわれる。前記反応において化合物(III)を酸付加塩の形で使用するばあいは、

等モル量ないし 1.5倍モル量の塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどを反応系に加える。反応手段そのものについては、たとえば封管中で任意の有機溶媒を用いて化合物(I)と化合物(II)を加熱反応させるか、または任意の有機溶媒を用いて加熱還流するなどの反応手段が採用される。用いる有機溶媒としては、たとえばエタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、2-ブタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミドなどが用いられる。

また反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常50～150℃程度の温度で30分～15時間程度反応させればよい。

前記反応において、目的化合物(I)は遊離塩の形で生成する。この塩はそのまま単離してもよく、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどで処理して遊離塩基の形で単離してもよい。

生じにくいすぐれた抗高血圧活性(試験例Ⅲを参照)を発現せしめる。したがって、本発明の化合物(I)は副作用の少ないすぐれた血圧降下剤として使用できる。

さらに本発明の化合物(I)は狭心症の治療剤、末梢循環改善剤、脳循環改善剤としても有効である。

[発明の産業上の利用可能性]

本発明の化合物(I)を臨床に用いる際は、遊離塩基としてまたは前記の医薬として許容しうる酸との付加塩として、通常静注または経口投与される。投与量は成人に対して静注の場合は0.1～50mg/1回を1日数回に分けて、経口の場合は10～200mg/1回を1日1～3回に分けて行なうのが適当である。

つぎに本発明を実施例および試験例をあけて説明するが、本発明はもとよりこれらのみに限定されるものではない。

実施例中の生成物の物理化学的性質を示す記号のうちmpは融点、Analは元素分析値、IRは赤

い。

目的化合物(I)の単離、精製は通常の処理手段、たとえば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。

前記反応において出発原料として用いられる3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロポキシベンゾフラン誘導体(II)はXが低級アルコキシカルボニル基であるばあいには、文献未記載の新規化合物である(Xがアセチル基のばあい：特公開第50-20062号明細書を参照)。

新規な3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロポキシベンゾフラン誘導体(II)は、前記第1方法でえられた2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(III)のクロロホルム溶液を濃塩酸と室温で30分～1時間振とうすることによりえられる。

[発明の効果]

本発明の化合物(I)はすぐれたα遮断作用(試験例(I)を参照)およびCa拮抗作用(試験例(II)を参照)を有しており、哺乳動物において心拍数の増加を伴わない、すなわち降圧時に頻脈を

外線吸収スペクトル、NMRは核磁気共鳴スペクトル、MSは質量スペクトルをそれぞれ意味する。結晶型の後に記す溶媒は再結晶溶媒を示す。

(実施例1a)

[第1方法による2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]ベンゾフランおよびその塩の製造]

2-アセチル-5-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2gをジオキサン 5mlに溶解し、ついで1-(2-メチルフェニル)ピペラジン塩酸塩 1.1gを加え、1.5時間加熱還流した。反応後減圧下に溶媒を留去し、えられた濃縮残渣を酢酸エチルにより結晶化させた。

収量：1.3g (60%)

mp: 125～126℃(淡黄色結晶性粉末)

Anal: $C_{24}H_{28}N_2O_4$ として

実験値%: C 70.33, H 6.99, N 6.59

計算値%: C 70.56, H 6.91, N 6.86

IR ν_{max} (KBr): 3100～3600, 1680

NMR δ ($CDCl_3$): 2.15(3H, s), 2.42

(3H, s), 2.49 ~ 2.85
(10H, m), 3.73 ~ 4.00
(3H, m), 6.45 ~ 7.06
(8H, m)

MS m/e: 408 (M⁺), 268, 219, 189,
176

かくしてえられた遊離塩基 1.1g をエタノール 10ml に加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下に溶媒を留去し、えられた残渣をエタノールとエーテルより結晶化させた。

収量: 1.1g (83%)

mp: 207 ~ 210°C (淡黄色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3200 ~ 3600, 2200 ~ 2800,
1680

MS m/e: 408 (M⁺), 189, 176

実施例 1b)

[第2方法による2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造]

た遊離残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン)により精製した。

収量: 1.9g (88%)

無色油状物

Anal: C₂₅H₃₀N₂O₄ として

実施値 %: C 70.81, H 7.23, N 6.35

計算値 %: C 71.06, H 7.16, N 6.63

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm⁻¹: 3450, 1720

NMR δ (CDCl₃): 1.34(3H, t, J=7Hz),
2.30 ~ 3.05(10H, m),
3.61(3H, s), 3.68 ~ 4.00
(3H, m), 4.14(2H, q,
J=7Hz), 6.30 ~ 7.05(8H, m)

MS m/e: 454 (M⁺), 205, 190

かくしてえられた遊離塩基 2.4g をエタノール 20ml に溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残渣をエタノールと少量のエーテルから結晶化

2-アセチル-5-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロボキシ)ベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メチルフェニル)ピペラジニル 1.1g をジオキサン 10ml に溶解し、6時間加熱還流した。反応後、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて目的物を遊離塩基としたのち、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去してえられた残渣を酢酸エチルにより結晶化させた。

収量: 1.5g (73%)

物理化学的性質は実施例 1a と同じであった。

(実施例 2a)

[第1方法による2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造]

5-(2,3-エポキシプロボキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル 1.0g を用いたほかは実施例 1a と同様にして反応を行なった。えられ

させた。

収量: 2g (78%)

mp: 197 ~ 201°C (無色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3150 ~ 3600, 1725

MS m/e: 454 (M⁺), 409, 205, 190

(実施例 2b)

[第2方法による2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランの製造]

2-エトキシカルボニル-5-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロボキシ)ベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル 1.1g を用いたほかは実施例 1b と同様にして反応を行なった。

収量: 1.5g (73%)

物理化学的性質は実施例 2a と同じであった。

(実施例 3a)

[第1方法による2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)

ビペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造]

5-(2,3-エポキシプロボキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン 1.3g をエタノール 3 ml に加え、ついで1-(2-メチルフェニル)ビペラジニル塩酸塩 1.1g、トリエチルアミン 0.5 g およびエタノール 2 ml の懸濁混合物を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン)により精製した。

収量: 1.5g (65%)

無色油状物

Anal: $C_{25}H_{30}N_2O_3$ として

実験値 %: C 73.62, H 7.63, N 6.77

計算値 %: C 73.86, H 7.44, N 6.89

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 3450, 1720

1H NMR δ ($CDCl_3$): 1.34(3H, t, J=7Hz), 2.16(3H, s), 2.40 ~ 2.85(10H, m), 3.73 ~ 3.90(3H, m), 4.13(2H, q,

収量: 1.5g (73%)

物理化学的性質は実施例3aと同じであった。

(実施例4)

下記の処方にしたがって1錠 100mgの錠剤を調製した。

成分	mg
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロボキシ)ベンゾフラン塩酸塩	10
ラクトース	25
コーンスターチ	45
結晶セルロース	15
メチルセルロース	3
ステアリン酸カルシウム	2

(実施例5)

下記の処方にしたがって100mgの混合成分を5号カプセルに充填してカプセル剤を調製した。

成分	mg
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ	

J=7Hz), 6.45 ~ 7.10(8H, m)

MS m/e : 438 (M^+), 205, 190

かくしてえられた遊離塩基 2.2g をエタノール 20 ml に溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残渣をエタノールと少量のエーテルから結晶化させた。

収量: 1.7g (71%)

mp: 172 ~ 175°C, (無色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3150 ~ 3600, 1725

MS m/e : 438 (M^+), 393, 205, 190

(実施例3b)

[第2方法による2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造]

2-エトキシカルボニル-5-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロボキシ)ベンゾフラン 1.3g と1-(2-メトキシフェニル)ビペラジニル 1.1g を用いたほかは実施例1bと同様にして反応を行なった。

-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロボキシ)ベン

ゾフラン	10
ラクトース	45
コーンスターチ	35
結晶セルロース	8
ステアリン酸カルシウム	2

(実施例6)

下記の処方にしたがって各成分を混合し、スラッグマシンによりコアを作ってから粉碎整粒した。つづいてTc-5R (フィルムコーティング剤)でマスキングして20ないし40メッシュにそろえて500mgの顆粒剤を調製した。

成分	mg
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジニル]プロボキシ)ベンゾフラン塩酸塩	10
ラクトース	355
リン酸水素カルシウム	80

結晶セルロース	40
ステアリン酸カルシウム	5
Tc-5R	10

(実施例7)

下記の処方にしたがって顆粒剤のばあいとまったく同様に行われ、製粒時にスクリーンを換え50ないし100メッシュにそろえて500時間の顆粒剤を調製した。

成 分	g
2-アセチル -5-(2-ヒドロキシ	
-3-[4-(2-メチルフェニル)ピ	
ペラジニル]プロボキシ)ベン	
ゾフラン塩酸塩	10
ラクトース	365
リン酸水素カルシウム	80
結晶セルロース	30
ステアリン酸カルシウム	5
Tc-5R	10

(実施例8)

2-アセチル -5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メ

チルフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフラン塩酸塩 1gを生薬食塩水 1mlに溶解し、pH 7.0に調整して注射剤を調製した。

(試験例1)

[α-アドレナリン遮断作用]

ウィスター系雄性ラット8週齢より抽出した輸精管標本を用い、マグヌス法によりノルアドレナリンによる収縮反応を用意反応曲線として求め、各被験化合物による拮抗作用を PA_2 値(アゴニストの用量反応曲線を2倍だけ高濃度側に平行移動させるのに必要な拮抗薬の用量の負の対数)で表わした。比較のためにα-アドレナリン遮断剤として通常用いられているフェントラミン(Phentolamine)、α・β-アドレナリン遮断剤として通常用いられているラベタロール(Labetalol)についても同様な実験を行った。結果を第1表に示す。

(試験例2)

[カルシウム拮抗作用]

ハートリー(Hartley)系雄系モルモット(400

～600g)の胸部大動脈から抽出されたラビウムの血管標本を用い、マグヌス法によりカルシウムによる収縮反応を用意反応曲線として求め、各被験化合物による拮抗作用を PA_2 値で表わした。比較のためにカルシウム拮抗剤として通常用いられているニルチアゼム(Nitroglycerin)についても同様な実験を行った。結果を第1表に

[以下空白]

第 1 表

被験化合物	α-アドレナリン遮断作用、 PA_2 値 (フェントラミンとの相対比)	カルシウム拮抗作用、 PA_2 値 (ニルチアゼムとの相対比)
実施例7(8例)	6.60 ± 0.06 (1/1.4)	6.20 ± 0.15 (1/8.6)
・ 2(・)	6.72 ± 0.03 (1/1.2)	5.26 ± 0.14 (1/54.9)
・ 3(・)	6.46 ± 0.09 (1/2.2)	4.88 ± 0.70 (1/145)
フェントラミン	6.80 ± 0.07 (1.0)	-
ラベタロール	5.82 ± 0.10 (1/9.5)	-
ニルチアゼム	-	7.04 ± 0.07 (1.0)

(試験例3)

〔高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧作用と心拍数に対する作用〕

収縮期血圧が170mmHg以上のSHRを用いて実験を行なった。血圧は無麻酔下で経腭開孔挿入の尾動脈血圧、心拍数記録装置(PS-802)を用いて測定し、同時に心拍数も測定した。

被験化合物は5重量%アラビアゴム水溶液に溶解または懸濁し、一夜絶食したSHRに一回経口投与した。血圧と心拍数は投与前、投与後1時間、3時間、5時間および7時間に測定し、投与前値と比較して最大変化値を求めた。

比較のため前述したラベタロール、フルチアゼムについても同様な実験を行なった。

なお、被験化合物の投与量に関しては、100mg/kgおよび10mg/kgを投与して試験を行なった。結果を第2表に示す。

第 2 表

被験化合物	最大変化値 (10mg/kg, po)	最大変化値 (100mg/kg, po)	
		収縮期血圧 (mmHg)	心拍数 (beats/min)
試験例 1	-117.5±12.6	-51.3±20.2	-45.0±17.2
" 2	-60.1±10.8	-73.4±19.6	-68.4±45.1
" 3	-80.7±13.6	-87.5±17.7	-81.1±22.2
ラベタロール	-55.0±9.1	-32.9±12.9	-122.5±37.5
フルチアゼム	-79.9±11.6	-136.7±34.2	-140.0±27.5

(試験例4)

〔急性毒性試験 (LD₅₀値)〕

6週令のddy系雄性マウスを用いて実験を行なった。

被験化合物は5重量%アラビアゴム水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて経口的に一回強制投与した。投与開始時より6時間までの間は連続して観察を行ない、その後は24時間ごとに7日間観察を行ない、7日までの累積死亡数を求めた。

LD₅₀はリッチフィールド-ウィルコクスン (Litchfield-wilcoxon) 法にしたがって計算した。結果を第3表に示す。

第 3 表

被験化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
試験例 1 (HCl塩)	> 2000
" 2 (")	> 1500
" 3 (")	> 1500